

Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
der Freien Universität im Klinikum Steglitz

Leiter: Professor Dr. med. Karl O e f f

Die Verteilung von PVP-J-131 bei der Ratte

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Krause, Ulf

aus Rakwitz

1971



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Nuklearmedizinischen Abteilung
der Freien Universität im Klinikum Steglitz

Leiter: Professor Dr. med. Karl O e f f

Die Verteilung von PVP-J-131 bei der Ratte

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

an den

Medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Krause, Ulf

aus Rakwitz

Referent: Professor Dr. med. Karl O e f f

Korreferent: Professor Dr. med. K. zum W i n k e l



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin.

Promoviert am: 24- 2- 71

Die Verteilung von PVP-J-131 bei der Ratte

I. Allgemeines Problem, Zweck der eigenen Untersuchung

II. Material und Methoden

- A. Versuchstiere
- B. Transplantationstumor
- C. PVP
- D. Versuchsanordnung
 - 1. Injektion des PVP
 - 2. Ganzkörpermessungen
 - 3. Aufbereitung der Organe zur Aktivitätsmessung

III. Aktivitätsmessung und Auswertung der Ergebnisse

- A. Biologische Halbwertszeit der PVP-Chargen
 - 1. PVP-Charge K 25
 - 2. PVP-Charge K 35,5
 - 3. PVP-Charge K 67
 - 4. Vergleich
- B. Verhalten des PVP in Tumor, Organen und Blut
 - 1. PVP-Charge K 25
 - 2. PVP-Charge K 35,5
 - 3. PVP-Charge K 67

IV. Diskussion

V. Literaturverzeichnis

Die Verteilung von PVP-J-131 bei der Ratte

I. Allgemeines Problem, Zweck der eigenen Untersuchung

Polyvinylpyrrolidon (PVP) wurde 1943 unter dem Namen Periston von HECHT und WEESE (1) als Blutersatzmittel eingeführt. Während und nach dem 2. Weltkrieg wurde es bei über 500 000 Patienten (2) angewandt, ohne daß Unverträglichkeitserscheinungen beobachtet wurden.

SCHOEN beschrieb als erster Organveränderungen beim Säugling nach der Zufuhr von Periston (3), tierexperimentelle Untersuchungen von AMMON und MÜLLER zeigten noch mehrere Wochen nach der Infusion des Polymers dessen Phagocytose durch Makrophagen im RES (4).

Durch Jodierung läßt sich PVP leicht mit J-131 markieren (RAVIN und Mitarb.) (6), allerdings ist das dabei erhaltene J-131-PVP sehr labil und spaltet rasch J-131 ab. 1958 gelang es GORDON (9), ein ausreichend stabiles J-131-PVP-Präparat herzustellen, mit welchem er 1959 den Nachweis einer vermehrten Eiweißabsonderung in den Magen-Darmkanal bei der exsudativen Enteropathie erbringen konnte (10).

Mehrere Versuche, markiertes PVP zur Lokalisation von Tumoren zu verwenden, ergaben nicht die erhofften Resultate (15,16,17,18). Von HULME stammt eine Untersuchung, bei der er etikettiertes PVP zur Bestimmung der glomerulären Permeabilität bei gesunden und nierenkranken Patienten einsetzt (21). Aus den Arbeiten von RAVIN (6), TOTHILL (19) und HULME (23) geht hervor, daß inkorporiertes J-131-PVP zu einem erheblichen Teil in der Leber und der Milz gespeichert wird, wobei 4-6 % der verabfolgten Dosis in der Leber gefunden werden, die Inauguraldissertation von TEICHMANN (22) zeigte eine Speicherung von J-131-PVP im Transplantationstumor bei der Ratte in einer ähnlichen Größenordnung. Es wurden daraufhin Überlegungen angestellt, ob die bisher unbefriedigenden Resultate bei der Tumorklassifikation mit J-131-PVP durch eine inadäquate Größe der verwendeten PVP-Moleküle bedingt sein könnte. In der vorgelegten Arbeit wurde untersucht, welchen Einfluß ein unterschiedliches Molekulargewicht von PVP auf sein Verhalten im Organismus hat. Hierzu wurde die Verteilung von

PVP verschiedener Molekülgrößen nach Etikettierung mit J-131 bei der Ratte untersucht; insbesondere wurde geprüft, ob eine verwertbare Anreicherung in einem Transplantationstumor stattfindet, es wurden Ganzkörperaktivitätsmessungen und Organaktivitätsmessungen durchgeführt.

II. Material und Methoden

A. Versuchstiere

Als Versuchstiere dienten Sprague-Dawley-Ratten mit einem Gewicht zwischen 121 und 238 Gramm. Die 43 Tiere wurden in sechs Gruppen von je vier bis neun Mitgliedern aufgeteilt, wobei nach Möglichkeit etwa gleichschwere Tiere für die einzelnen Gruppen genommen wurde.

B. Transplantationstumor

Verwendet wurde das rasch wachsende Yoshida-Sarkom. Nach Homogenisierung und Suspension in physiologischer Kochsalzlösung erfolgte bei den Tieren dreier Gruppen die Injektion unter die Haut der Außenseite des linken Oberschenkels. In durchschnittlich zehn Tagen hatte der Tumor die günstigste Größe erreicht, bei der er gut sichtbar war und noch keine Ernährungsstörungen auftraten.

C. PVP

Es wurde Polyvinylpyrrolidon (BASF Ludwigshafen) mit den K-Werten 25, 35,5 und 67 nach der Methode von MEDENWALD (12) in der Abwandlung durch das hiesige Labor mit J-131 markiert, welches vom Radiochemical Center Amersham als Jodid in Na-Thiosulfat-Lösung pH 8-10 trägerfrei bezogen wurde. Die spezifische Aktivität der markierten PVP-Lösung (5 %ig) lag zwischen 3,25 und 10 μ C/ml. Eine Übersicht über die Zusammenhänge zwischen K-Wert und Molekulargewicht gibt die Abbildung 1.

D. Versuchsanordnung

1. Injektion des PVP

Die markierte 5 %ige PVP-Lösung wurde mit einer Tuberkulinspritze in eine Schwanzvene der Ratte injiziert, die gleiche Menge oder ein Aliquot wurde als Standard für die späteren Aktivitätsmessungen aufbewahrt. Tuberkulinspritze und Injektionskanüle wurden zur Ermittlung der nicht injizierten Restaktivität mit 100 ml Aqua dest. gespült und hiervon 20 ml zur Aktivitätsmessung entnommen.

2. Ganzkörpermessung

Zur Durchführung der Ganzkörperaktivitätsmessungen wurden die Tiere in einen Drahtkäfig gesetzt, der mit einer auswechselbaren Plastikfolie ausgekleidet war, welche nach jeder Messung erneuert wurde. Darauf wurde der Käfig, der durch seine geringen Abmessungen stärkere Bewegungen des Tieres verhinderte, unter einen Szintillationszähler gestellt und die Intensität der vom Tier ausgehenden γ -Strahlung registriert.

3. Aufbereitung der Organe zur Aktivitätsmessung

Nach Ablauf der vorbestimmten Zeit wurde das Versuchstier in Äthernarkose versetzt, thorakotomiert, durch Herzpunktion entblutet, wobei ein Milliliter Blut asserviert wurde, und nach Abklemmen der Vena cava inferior und Durchtrennung distal davon transventrikulär mit physiologischer NaCl-Lösung durchspült. Es folgte die Sektion mit Entnahme von Herz, Lunge, Leber, Milz, Nieren, Magen, Darm, Gehirn, Thyreoidea, einem Stück des Musculus quadriceps femoris, und - bei den tumortragenden Tieren - des Tumors. Die Organe wurden nach kurzem Abspülen mit physiologischer NaCl-Lösung und Abtupfen sofort gewogen, in Meßröhrchen mit 10 %iger KOH bei 80° C bis zur Auflösung inkubiert und mit Aqua dest. auf 20 ml aufgefüllt.

Die Messung der Zählrate der Organhomogenate erfolgte in einem Ames-Kristallszintillationszähler, vor jeder Meßserie wurde mit demselben Gerät der "background" sowie die Zählrate des Standards, der als Bezugswert für den relativen Organaktivitätsanteil diente, registriert.

III. Aktivitätsmessung und Auswertung der Ergebnisse

A. Biologische Halbwertszeit der PVP-Chargen

Zur Bestimmung der biologischen Halbwertszeit wurden Ganzkörpermessungen über einen Zeitraum bis zu 7 Tagen durchgeführt.

Nachdem mit dem Szintillationszähler 10 Minuten lang die zur Zeit am Meßplatz vorhandene natürliche Radioaktivität, der "background", bestimmt worden war, wurde der Käfig mit dem Versuchstier unter den Szintillationszähler gestellt und die Zählrate gemessen. Hiervon wurde der "background" abgezogen, um die vom Tier tatsächlich ausgehenden "Netto-Impulse" zu erhalten.

Berechnungsbeispiel:

$$\begin{array}{rcl}
 \text{Versuchstier:} & & 9\,306 \text{ Impulse/min} \\
 \text{background:} & 7\,491 \text{ Impulse/10 min} = & \underline{749 \text{ Impulse/min}} \\
 & & 8\,557 \text{ Netto-Impulse/min}
 \end{array}$$

Die zum Zeitpunkt t_0 unmittelbar nach der PVP-Injektion ermittelte Zählrate wurde gleich 100 % gesetzt und die späteren Zählraten entsprechend in Prozentwerte umgerechnet. Beim Auftragen dieser Werte auf halblogarithmischem Papier ergaben sich Kurven, die sich bei näherer Untersuchung aus zwei Komponenten zusammensetzten. Die HWZ dieser beiden Komponenten wurden ermittelt.

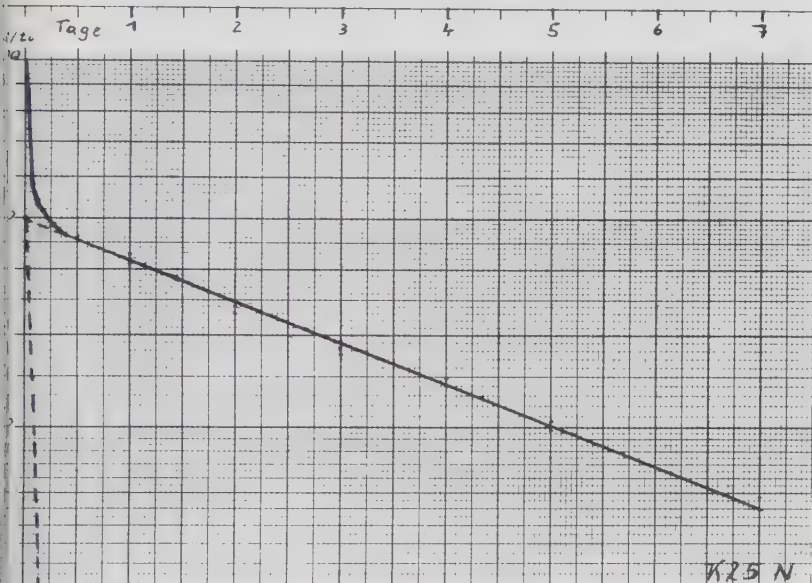
1. K 25

a. Normalratten

Bei den Tieren Nr. 1 bis 9 wurden 35 Ganzkörpermessungen durchgeführt.

Tier Nr.	1 h	3 h	6 h	12 h	
1	65,94				
2		52,72			
3			48,68		%/ t_0
4				46,12	Tab. 1

Tier Nr.	150'	24 h	2 d	3 d	4 d	5 d	7 d	
5	58,58	41,77						
6	59,24	42,90	34,39					
7	59,84	40,82	34,10	29,07				%/t ₀
8	61,93	40,93	34,18	28,18	24,87	20,44		
9	58,51	41,10	33,10	27,61	24,08	19,95	14,76	Tab. 2



bb. 2

die HWZ der 1. Komponente beträgt 0,05 Tage, die der 2. Komponente 3,875 Tage.

4. Tumorratten

Bei den Tieren Nr. 10 bis 18 wurden 36 Ganzkörpermessungen durchgeführt.

Tier Nr.	1 h	3 h	6 h	10,5 h	12 h	26 h	
10	90,82						
11		68,82					
12			57,11				%/t ₀
13					43,65		
14				49,35		38,44	Tab. 3

Tier Nr.	10,5 h	29 h	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	
15	47,58	38,99	32,47						
16	46,96	37,50	31,08	26,61					%/t ₀
17	47,62	38,72	31,74	25,80	21,48	18,06			
18	46,41	38,15	31,50	26,38	22,01	17,86	14,63	13,76	Tab. 4

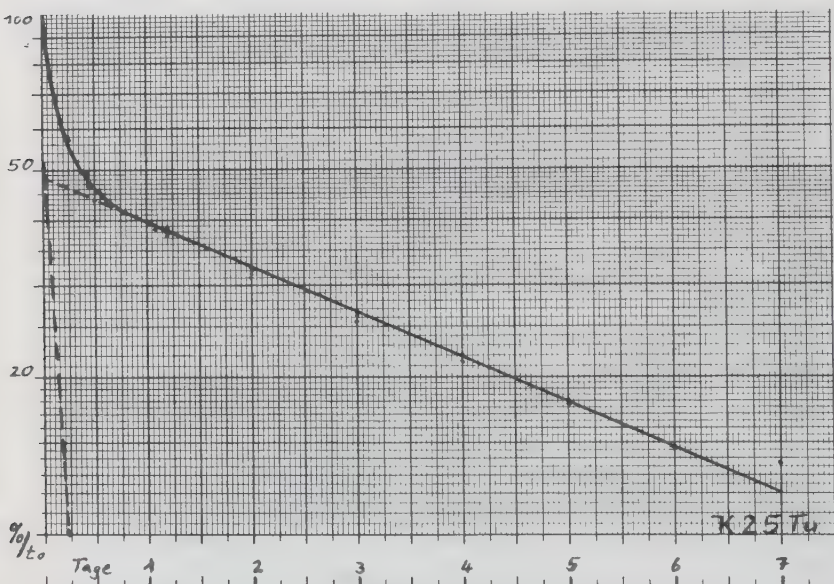


Abb. 3

Aus dem Kurvenbild der Abbildung 3 ergibt sich eine HWZ von 0,1 bzw. 3,5 Tagen für die beiden Komponenten.

2. K 35,5

a. Normalratten

Bei den Tieren Nr. 19 bis 26 wurden 34 Ganzkörpermessungen vorgenommen.

Tier Nr.	1 h	3 h	14 h	24 h	
19	82,58				
20		75,13			%/t ₀
21			56,57		
22		71,34		50,79	Tab. 5

Tier Nr.	3 h	30 h	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	
23	77,10	48,71	47,83						%/ t_0 Tab. 6
24	71,97	49,98	45,86	36,71					
25	70,96	51,10	45,83	37,00	32,52	29,48			
26	70,21	49,88	42,57	36,06	30,44	26,06	23,00	20,92	

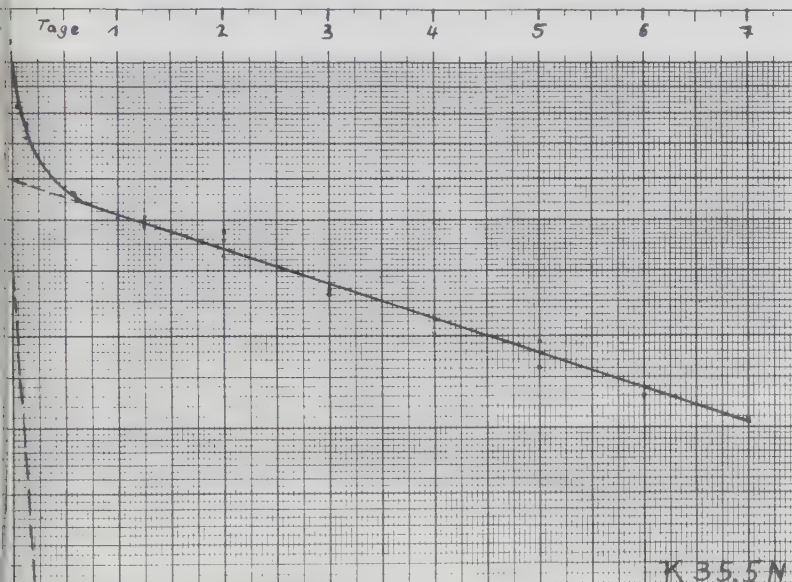


Abb. 4

Die HWZ beträgt 0,1 bzw. 4,5 Tage für die beiden Kurvenanteile.

o. Tumorratten

Bei den Tieren Nr. 28 bis 31 wurden 20 Ganzkörpermessungen durchgeführt.

Tier Nr.	1 d	2 d	3 d	4 d	5 d	6 d	7 d	
28	55,63							%/ t_0 Tab. 7
29	55,11	42,04	36,29					
30	55,76	44,54	37,49	31,61	28,12			
31	52,30	42,92	36,22	30,37	27,60	24,67	22,10	

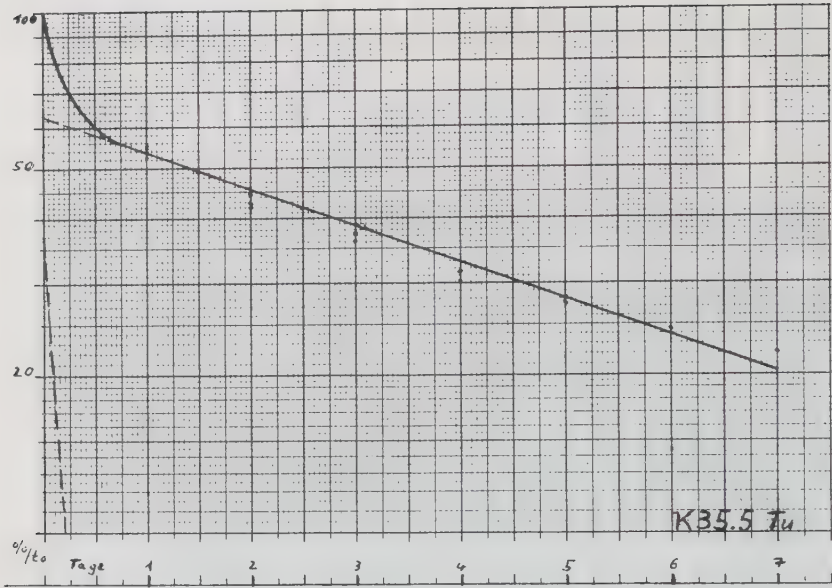


Abb. 5

Die HWZ beträgt 0,1 Tage für die 1. Komponente und 4,25 Tage für die 2. Komponente der Kurve.

3. K 67

a. Normalratten

Bei den Tieren Nr. 35 bis 39 wurden 25 Ganzkörpermessungen durchgeführt.

Tier Nr.	21 h	24 h	29 h	45 h	68 h	95 h	122 h	168 h	
35		69,38							
36	72,70		65,30	62,50					
37	72,70		65,88	59,20	54,02				%/t0
38	73,60		66,01	58,91	54,32	47,30	42,25		
39	72,87		65,64	61,01	53,48	47,98		34,89	Tab. 8

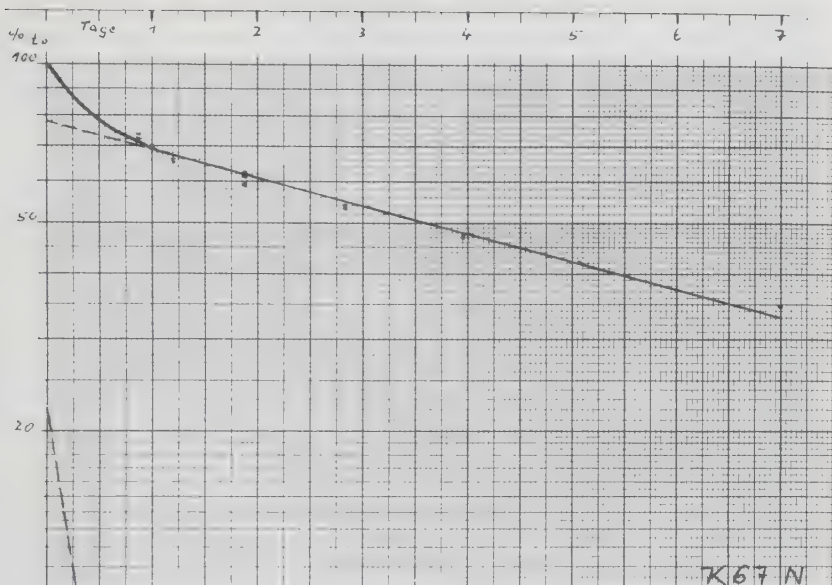


Abb. 6

Die HWZ der beiden Komponenten beträgt 0,1 und 4,25 Tage.

b. Tumorratten

In dieser Gruppe wurden bei den Tieren 42 und 43 Ganzkörpermessungen vorgenommen.

Tier Nr.	1 d	2 d	%/ t_0 Tab. 9
42	63,54		
43	62,36	56,23	

Mit diesen Zahlen ist eine Bestimmung der biologischen HWZ nur bedingt zuverlässig, man erhält hier für die 1. Komponente 0,225 Tage, für die 2. Komponente 5,95 Tage.

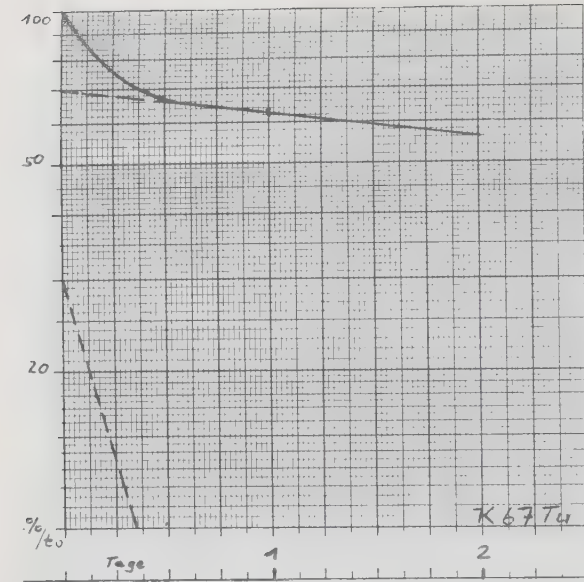


Abb. 7

4. Vergleich

Für die verschiedenen PVP-Chargen hatten sich aus den Kurvenbildern die folgenden HWZ für die beiden Komponenten ergeben:

		1. Komponente	2. Komponente	
K 25	N	0,05	3,875	Tage
	Tu	0,1	3,5	Tage
K 35,5	N	0,1	4,5	Tage
	Tu	0,1	4,25	Tage
K 67	N	0,25	5,6	Tage
	Tu	0,225	5,75	Tage

Tab. 10

Die Abbildung 8 zeigt noch einmal die unterschiedlichen Kurvenverläufe für die verschiedenen PVP-Chargen. Man sieht, daß die biologische HWZ von J-131-PVP mit steigender Molekülgröße zunimmt.

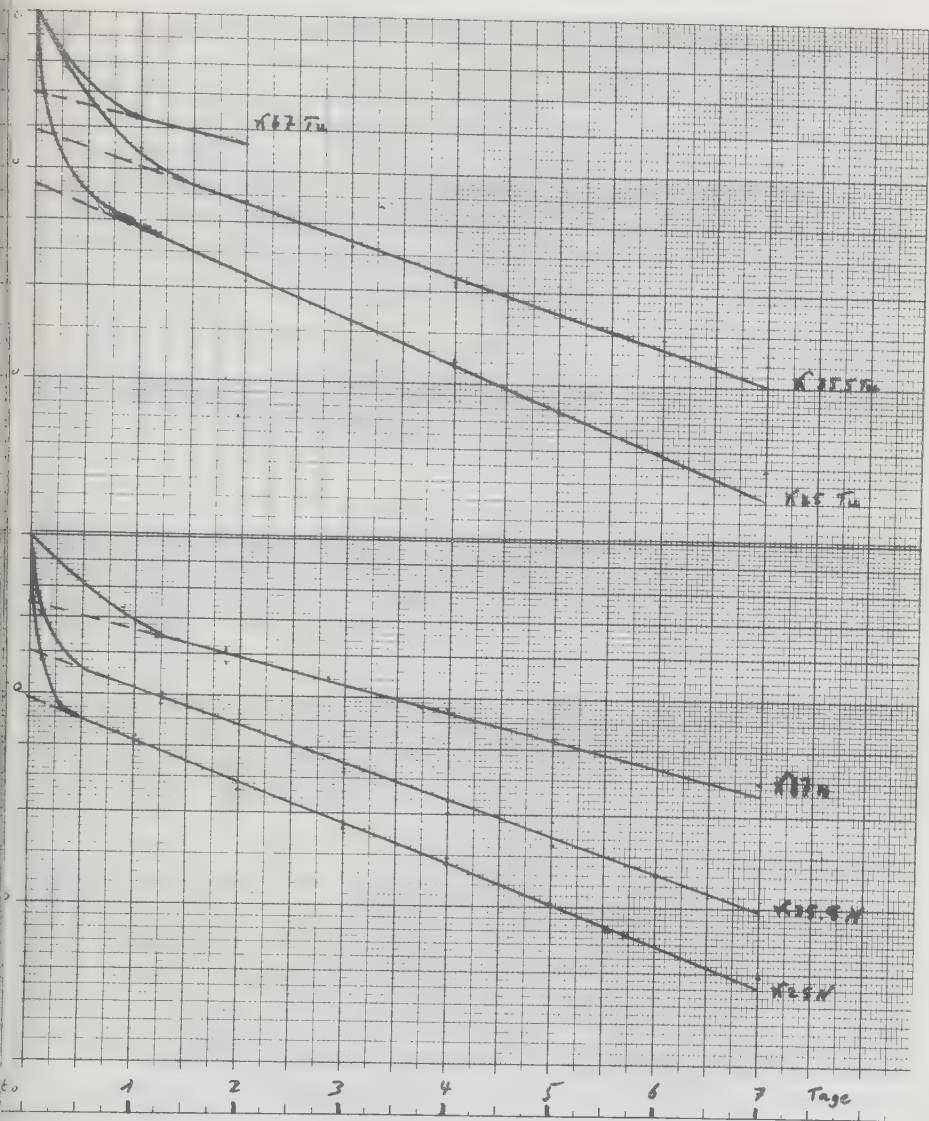


Abb. 8

B. Verhalten des PVP in Tumor, Organen und Blut

Um den PVP-Anteil in den verschiedenen Organen zu bestimmen, wurde die Zählrate der Organhomogenate im Szintillationszähler gemessen. Der prozentuale PVP-Anteil im Organ läßt sich aus der Zählrate der injizierten PVP-Dosis und des Organhomogenates berechnen. Die injizierte Dosis ergibt sich aus dem Standard nach Abzug der nicht vollständig injizierten Restaktivität in Injektionsspritze und -kanüle.

Beispiel zur Berechnung der tatsächlich injizierten PVP-Dosis:

Standard: Verdünnung von 1 ml PVP-Lösung auf 100 ml, davon
10 ml zur Aktivitätsmessung entnommen

Netto-Impulse	62 769
	<u>61 531</u>
Mittelwert	$62\ 150 \times 10 = \underline{621\ 500}$ Impulse/min

Restaktivität: 100 ml Spülflüssigkeit, davon 20 ml zur Aktivitätsmessung entnommen

Netto-Impulse	12 498
	<u>12 700</u>
Mittelwert	$12\ 599 \times 5 = \underline{62\ 995}$ Impulse/min

Injizierte Dosis:

Standard	621 500
Restaktivität	<u>62 995</u>
	558 505 Impulse/min
	=====

Setzt man die Zählrate der injizierten Dosis gleich 100 %, so läßt sich aus der Zählrate des Organhomogenates der PVP-Anteil in diesem berechnen.

1. K 25

a. Normalratten

Jedes der neun Tiere erhielt 1 ml PVP-J-131 mit einer spezifischen Aktivität von $3,8 \mu\text{C/ml}$ intravenös injiziert. Zu den vorbestimmten Zeiten wurden die Ratten getötet und die Organe in der oben beschriebenen Weise entnommen.

Zeit zwischen Injektion und Organentnahme

	1 h	3 h	6 h	12 h	1 d	2 d	3 d	5 d	7 d
Herz	0,101	0,075	0,176	0,038	0,111	0,12	0,13	0,124	0,116
Lunge	0,238	0,264	0,531	0,446	0,318	0,543	0,42	0,393	0,471
Leber	2,86	3,49	3,62	4,24	6,06	8,02	6,98	7,68	8,34
Milz	0,504	0,42	0,452	0,518	0,688	1,17	0,98	1,446	0,988
Nieren	0,894	0,697	0,819	0,80	0,73	0,94	0,73	0,543	0,464
Magen	0,502	0,572	0,362	0,305	0,985	0,386	0,284	0,241	0,251
Darm	2,34	3,245	2,065	1,94	4,52	3,46	3,67	2,37	2,58
Gehirn	0,049	0,049	0,034	0,043	0,032	0,031	0,039	0,052	0,036
SD	0,257	0,503	0,495	0,683	1,06	1,81	1,845	1,69	2,13

Tab. 11

% der Dosis/Organ

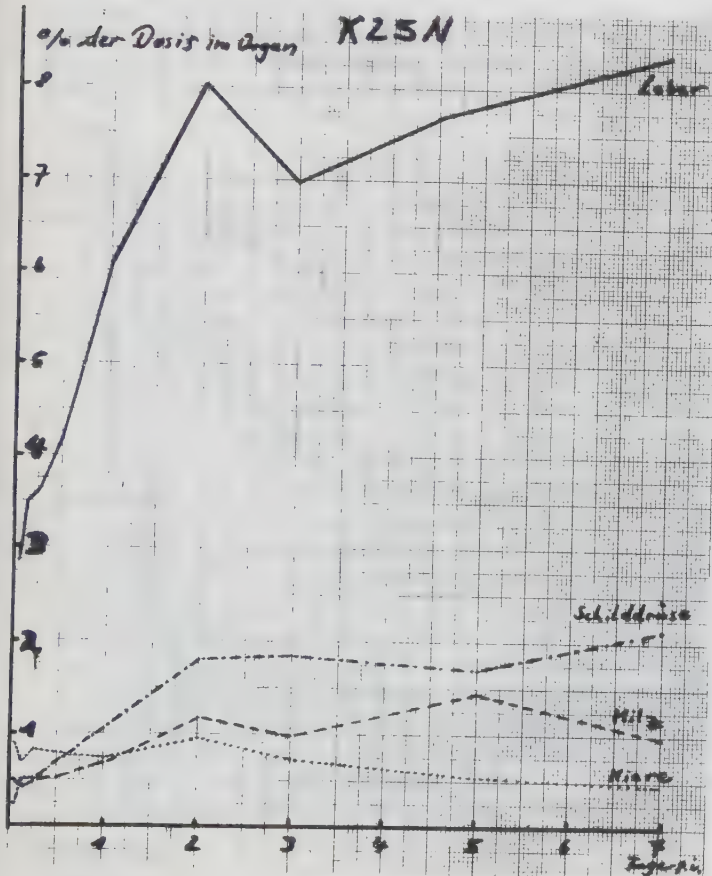


Abb. 9

In Abb. 9 imponiert der hohe Aktivitätsanteil in der Leber, der sicher auch durch die Größe dieses Organs bedingt ist, daneben zeigt sich ein erheblicher Anteil in der Schilddrüse, der aber aus gespeichertem freien J-131 besteht, welches im Organismus aus der Bindung an PVP gelöst worden ist.

Um einen Vergleich zwischen den Organen vorzunehmen, ist es zweckmäßig, die absoluten Prozentzahlen in relative Werte umzuwandeln. Aus diesem Grunde erfolgte die Umrechnung des PVP-Anteils im Gesamtorgan in Prozent PVP pro Gramm Organgewicht, diese Werte geben die Konzentration im Gewebe an. Abbildung 10 zeigt, daß der relative PVP-Anteil in der Milz am höchsten liegt und im Verlauf der Beobachtungszeit zunimmt. Die niedrigste Konzentration findet man im Gehirn, in der Muskulatur ist sie nur wenig höher, in beiden fast auf einem konstanten Niveau. In der Niere liegt der Anteil in den ersten beiden Tagen bei 0,6 % je Gramm Gewebe, danach fällt er langsam auf Werte unter 0,5 % ab. Die Konzentration in der Leber ist in den ersten Stunden etwa ebenso hoch, steigt aber nach 24 Stunden auf das Doppelte der Anfangswerte an.

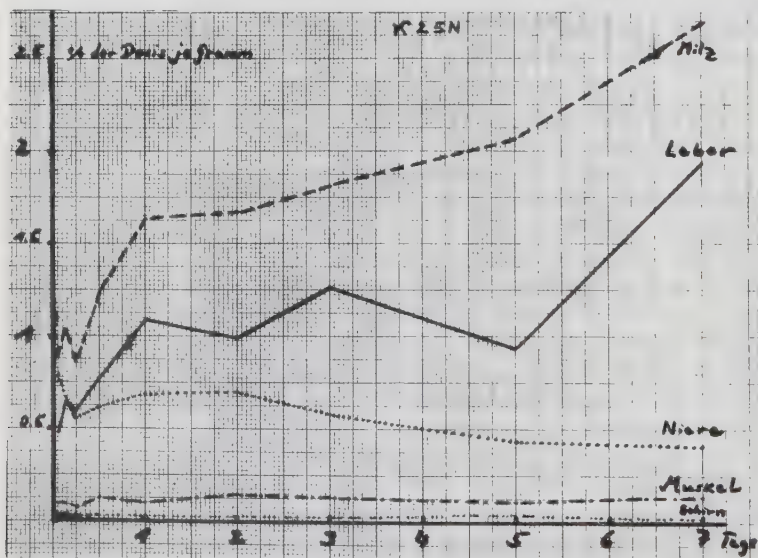


Abb. 10

b. Tumorratten

Jedes der neun Tiere dieser Gruppe erhielt 1 ml PVP-J-131 mit einer spezifischen Aktivität von 3,25 μ C/ml intravenös injiziert.

	Zeit zwischen Injektion und Organentnahme								
	1 h	3 h	6 h	12 h	1 d	2 d	3 d	5 d	7 d
Herz	0,076	0,047	0,042	0,106	0,122	0,078	0,079	0,071	0,082
Lunge	0,176	0,12	0,142	0,235	0,306	0,255	0,321	0,173	0,258
Leber	0,654	0,812	1,261	1,295	4,34	2,93	3,57	2,65	2,113
Milz	0,741	0,223	0,379	0,247	0,694	0,505	0,647	0,677	0,762
Nieren	0,604	0,368	0,372	0,425	0,499	0,368	0,353	0,292	0,259
Magen	0,291	0,443	0,275	0,453	0,53	0,129	0,125	0,09	0,184
Darm	1,034	1,27	1,809	1,19	2,46	0,613	0,842	0,60	0,435
Gehirn	0,026	0,028	0,034	0,056	0,044	0,036	0,033	0,024	0,043
SD	0,142	0,278	0,373	0,803	1,94	0,535	0,203	1,001	0,765
Tumor	0,409	2,03	3,966	1,565	2,935	4,588	2,35	6,7	6,52

Tab. 12

% der Dosis/Organ

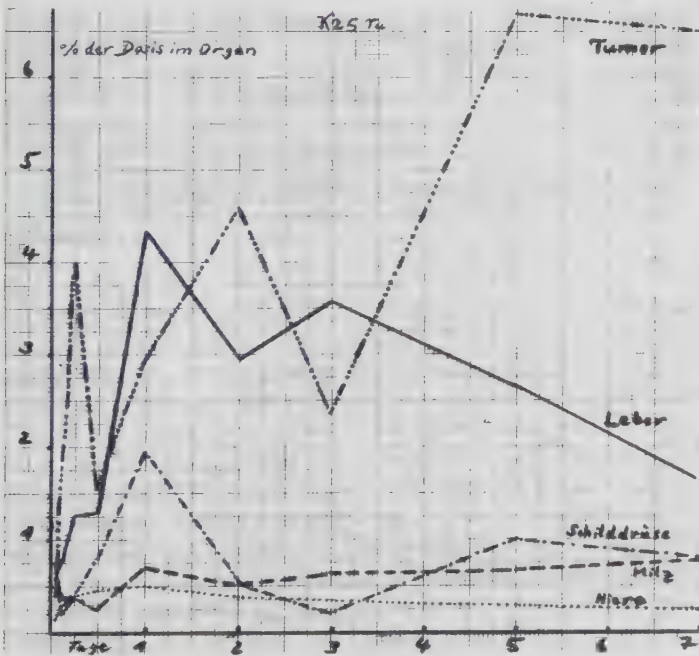


Abb. 11

Abbildung 11 zeigt einen relativ hohen Prozentsatz in der Leber, aber auch im Tumor, daneben entfällt wieder auf die Schilddrüse ein im Verhältnis zur Größe erheblicher Anteil, der durch freies Jodid bedingt ist. Zum besseren Vergleich wurden wieder die Prozentzahlen, die sich auf das gesamte Organ bezogen, in Prozent Aktivität je Gramm Organ umgerechnet. Abbildung 12 zeigt eine hohe Konzentration in der Milz und in der Leber, dazu auch einen hohen Aktivitätsanteil im Tumorgewebe, der weit über dem von Muskulatur und Gehirn liegt.

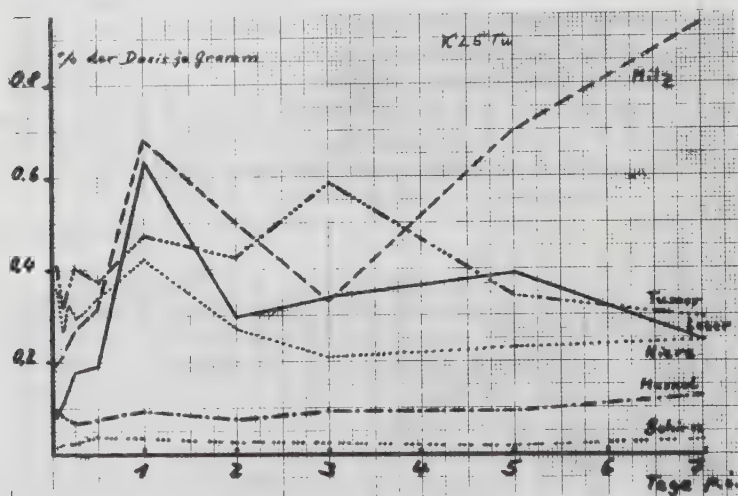


Abb. 12

Vergleicht man die Verteilung der PVP-Charge K 25 in Normal- und Tumorratten, so fällt auf, daß der absolute Anteil in der Leber bei den Tumorratten nach den ersten 24 Stunden rückläufig ist und nur etwa 50 % des Anteils bei Normalratten ausmacht, dafür tritt die Speicherung im Tumor in den Vordergrund. Leber und Tumor enthalten zusammen etwa die gleiche Menge wie die Leber bei Normaltieren. In beiden Gruppen liegt der relative PVP-Anteil in Muskulatur einerseits und Gehirn andererseits gleich niedrig und während der ganzen Versuchsdauer auf konstantem Niveau; die Konzentration im Tumor beträgt stets mindestens das 2,5 - 3fache der PVP-Konzentration in der Muskulatur.

a. Normalratten

Jedes der acht Tiere dieser Serie erhielt 1 ml PVP-J-131 der Charge K 35,5 mit einer spezifischen Aktivität von 3,8 $\mu\text{C/ml}$ intravenös injiziert.

Zeit zwischen Injektion und Organentnahme

	1 h	3 h	12 h	1 d	2 d	3 d	5 d	7 d
Herz	0,136	0,125	0,095	0,097	0,109	0,134	0,119	0,118
Lunge	0,424	0,279	0,394	0,248	0,441	0,303	0,338	0,355
Leber	4,41	3,46	1,94	1,624	2,925	1,253	3,85	5,36
Milz	0,623	0,469	0,364	0,369	0,605	0,658	1,555	0,91
Nieren	0,57	0,574	0,403	0,391	1,094	0,418	0,34	0,554
Magen	1,82	2,56	1,437	0,57	0,532	0,26	0,307	0,169
Darm	3,12	4,12	2,23	3,11	5,77	2,33	1,735	1,637
Gehirn	0,022	0,028	0,029	0,029	0,34	0,029	0,027	0,032
SD	1,03	2,62	8,58	7,96	8,7	5,15	6,55	5,72

Tab. 13

% der Dosis/Organ

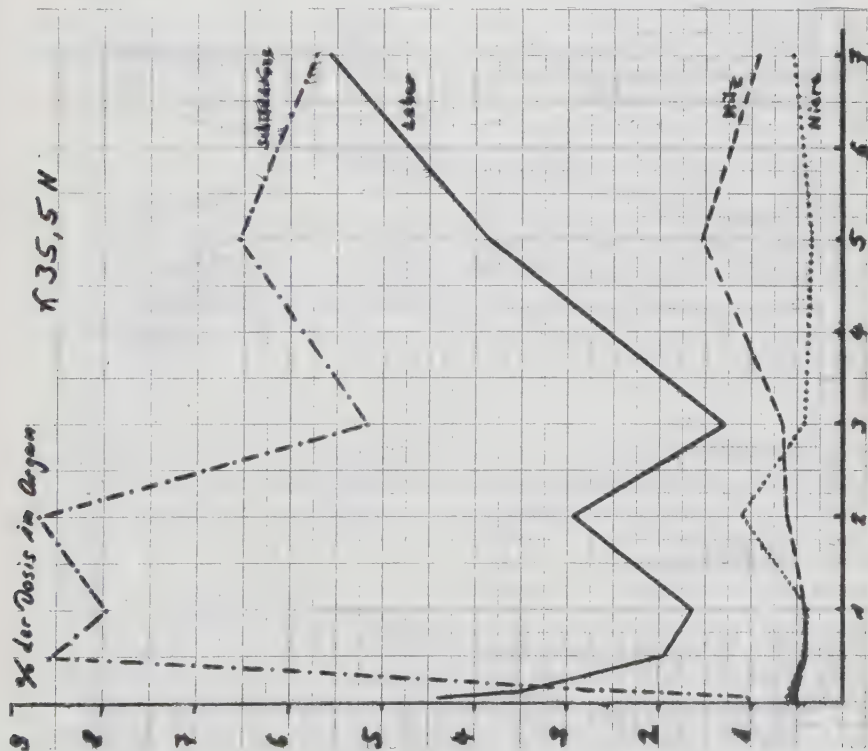


Abb. 19

Abbildung 13 zeigt einen sehr hohen Prozentsatz in der Schilddrüse - wieder durch freies Jodid verursacht -, einen etwas niedrigeren in der Leber und einen mäßig hohen Prozentsatz in Milz und Nieren. Es wurden wieder die prozentualen Anteile im Gesamtorgan in Prozent je Gramm Organ umgerechnet. Abbildung 14 läßt erkennen, daß die PVP-Konzentration in der Milz am höchsten liegt mit einem Maximum gegen Ende der Versuchsperiode, gleichfalls hoch ist der Anteil in der Leber, etwas niedriger in der Niere. Die Konzentration in der Muskulatur ist nur gering, sie wird aber noch erheblich von derjenigen im Gehirn unterschritten.

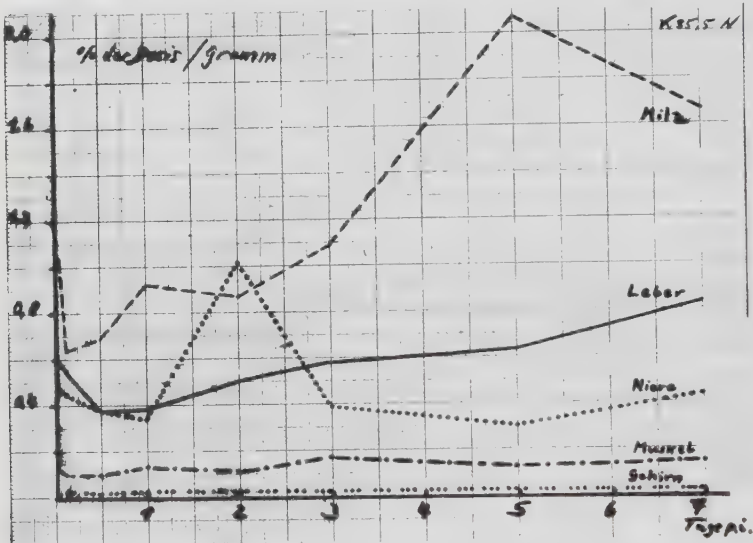


Abb. 14

b. Tumorratten

Jedes der fünf Tiere dieser Serie erhielt 1 ml PVP-J-131 der Charge K 35,5 mit einer spezifischen Aktivität von 10 C/ml i.v. injiziert.

Zeit zwischen Injektion und Organentnahme

	1 h	1 d	3 d	5 d	7 d
Herz	0,155	0,072	0,071	0,064	0,086
Lunge	0,485	0,211	0,237	0,172	0,23
Leber	2,26	2,76	2,83	2,8	2,83
Milz	1,06	0,512	0,508	0,515	0,79
Nieren	0,58	0,353	0,34	0,26	0,309
Magen	1,268	0,699	0,182	0,078	0,122
Darm	1,435	2,16	1,17	0,91	1,375
Gehirn	0,038	0,015	0,021	0,011	0,016
SD	0,406	4,58	3,98	3,46	3,58
Tumor	2,96	4,18	6,91	12,88	6,33

Tab. 14

% der Dosis/Organ

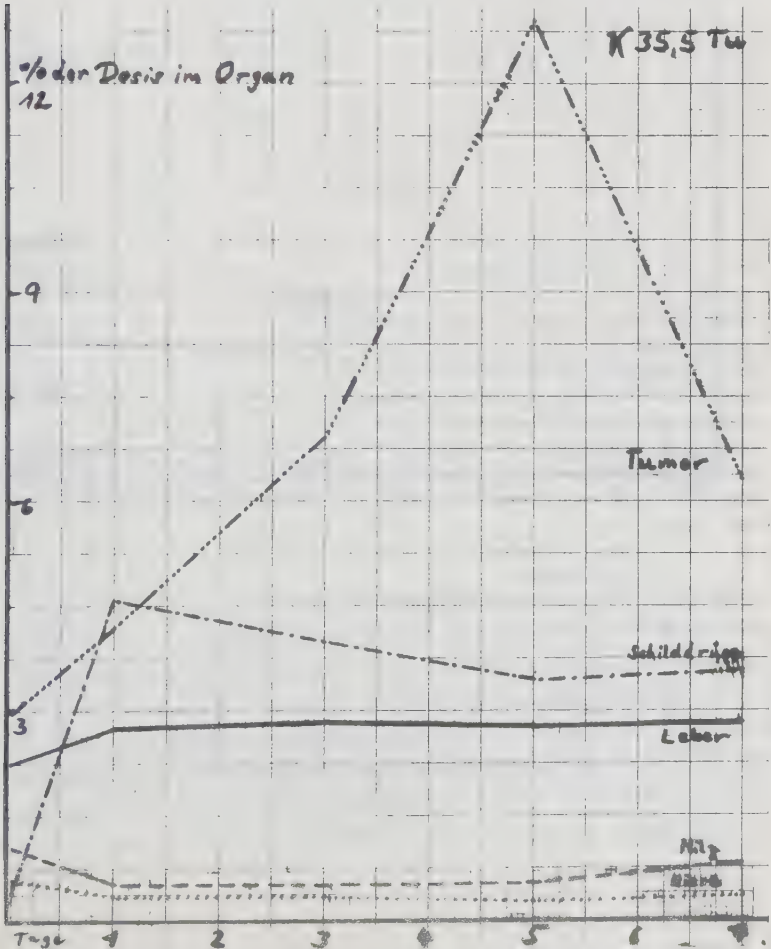


Abbildung 15 zeigt einen hohen Anteil in Leber und Schilddrüse - in letzterer durch freies Jodid hervorgerufen -, dazu einen teilweise bedeutend höheren Prozentsatz im Tumor. In Milz und Nieren wird nur ein mäßiger Anteil gefunden.

Es wurde aus den Prozentzahlen, die sich auf das Gesamtorgan beziehen, die PVP-Konzentration errechnet. Aus Abbildung 16 ersieht man, daß die Konzentration im Tumor sich zwischen 0,7 und 0,9 % pro Gramm bewegt und somit höher als in der Leber liegt, wo nur Werte zwischen 0,4 und 0,6 % erreicht werden. Ebenfalls hoch ist die Konzentration in der Milz, während in Muskulatur und Gehirn nur äußerst niedrige Werte beobachtet werden.

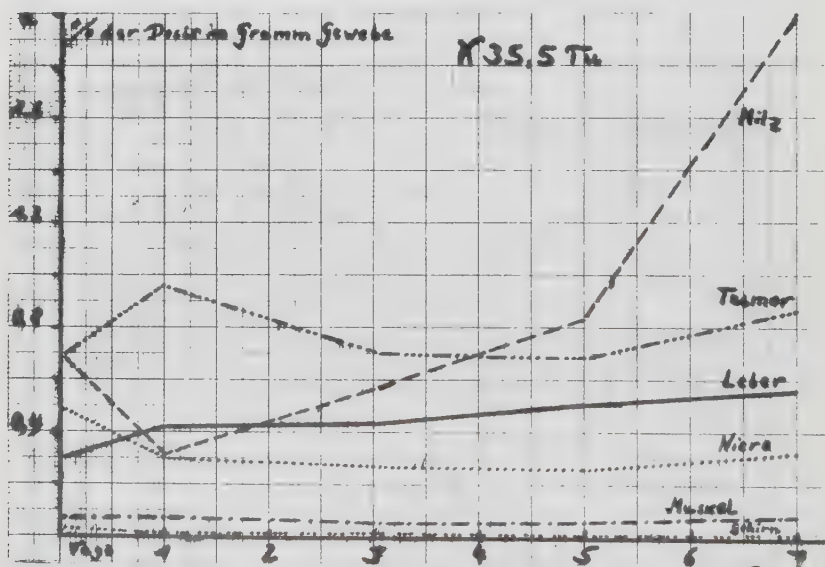


Abb. 16

Vergleicht man die absoluten PVP-Anteile in den Organen von Normal- und Tumorratten, so sieht man bei letzteren, daß der geringere Anteil in der Leber durch den hohen Prozentsatz PVP im Tumor aufgewogen wird. In beiden Gruppen ist der relative PVP-Anteil in Muskulatur und Gehirn konstant gering, in der Tumorguppe sogar 40 bis 50 % niedriger als bei den Normaltieren. Die Konzentration im Tumor liegt mindestens 20 % höher als in der Leber, im Vergleich zur Muskulatur beträgt sie sogar das 9-10fache.

Abbildung 17 zeigt einen sehr hohen Prozentsatz PVP-J-131 in der Leber, etwas geringer ist der Anteil in der Milz, es folgt der Anteil der Schilddrüse, der wieder durch freies Jodid verursacht ist, dagegen ist der in den Nieren enthaltene Prozentsatz mäßig hoch.

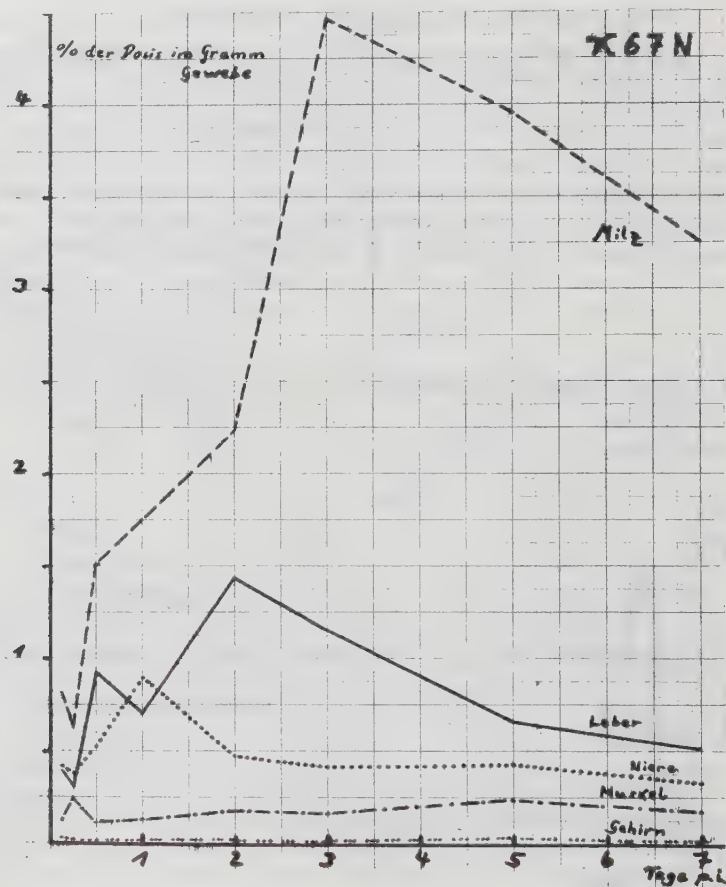


Abb. 18

Die den Anteil an der Gesamtdosis bezeichnenden Prozentzahlen wurden wieder in Prozente pro Gramm Organgewicht umgerechnet. Abbildung 18 zeigt, daß der relative PVP-Anteil in der Milz wieder am höchsten liegt, die maximalen Konzentrationen werden nach 3 bis 4 Tagen erreicht. In der Leber ist ebenfalls eine hohe Konzentration zu finden, sie erreicht jedoch längst nicht

das Niveau der Milz. Die FVP-Konzentrationen in der Niere bewegen sich im mittleren Bereich und nehmen gegen Ende der Versuchsperiode ab. Der relative Anteil in der Muskulatur ist wie in den anderen Serien niedrig, die geringste Konzentration liegt im Gehirn vor.

b. Tumorratten

Jedes der vier Tiere dieser Gruppe erhielt 1 ml PVP-J-131 der Charge K 67 mit einer spezifischen Aktivität von 5 $\mu\text{C}/\text{ml}$ i.v. injiziert. Hervorzuheben ist, daß bei Tier Nr. 38 eine Lungenmetastase und bei Tier Nr. 40 ein metastatischer Knoten in der Nähe des implantierten Tumors gefunden wurde.

	Zeit zwischen Injektion und Organentnahme				
	3 h	12 h	1 d	2 d	
Herz	0,267	0,091	0,102	0,079	
Lunge	0,307	0,474	0,306	0,268	
Leber	5,78	3,587	5,4	4,564	
Milz	0,541	0,832	1,343	1,722	
Nieren	0,67	0,342	5,3	0,61	
Magen	0,83	0,93	0,349	0,218	% der Dosis/Organ
Darm	1,953	1,55	2,79	3,95	
Gehirn	0,087	0,028	0,024	0,027	
SD	0,488	1,273	1,76	3,74	
Tumor	1,44	9,104	7,64	12,12	
Metast.	0,842	-	2,365	-	

Tab. 16

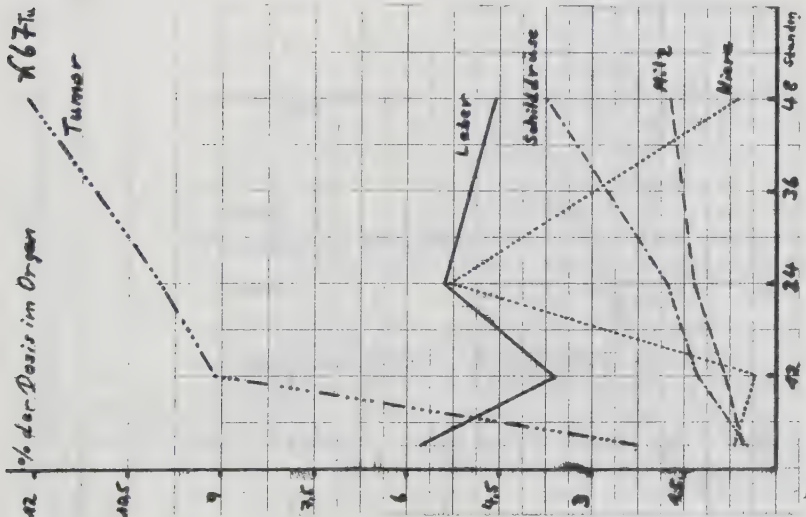


Abb. 19

Abbildung 19 zeigt den höchsten Prozentsatz PVP nach Ablauf von 12 Stunden im Tumor. Auch in der Leber ist ein beträchtlicher Anteil vorhanden, ebenfalls in der Schilddrüse durch freies Jodid. Etwas geringer ist der Anteil in der Milz. Auffällig ist der hohe Prozentsatz nach 24 Stunden in der Niere bei im übrigen nur mäßig hohen Werten.

Die den absoluten Anteil an der Gesamtdosis bezeichnenden Prozentzahlen wurden in Prozente je Gramm Organ umgerechnet. In Abbildung 20 ist am auffälligsten der extrem hohe 24-Stunden-Wert der Nieren, für den sich nur schwer eine Erklärung finden lässt (metastatischer Prozess mit starker PVP-Anreicherung?). Daneben findet man wieder die höchste PVP-Konzentration in der Milz, doch auch in Tumor und Leber ist der relative PVP-Anteil bemerkenswert hoch. Die Konzentration in der Muskulatur ist nur gering, noch niedriger nur im Gehirn.

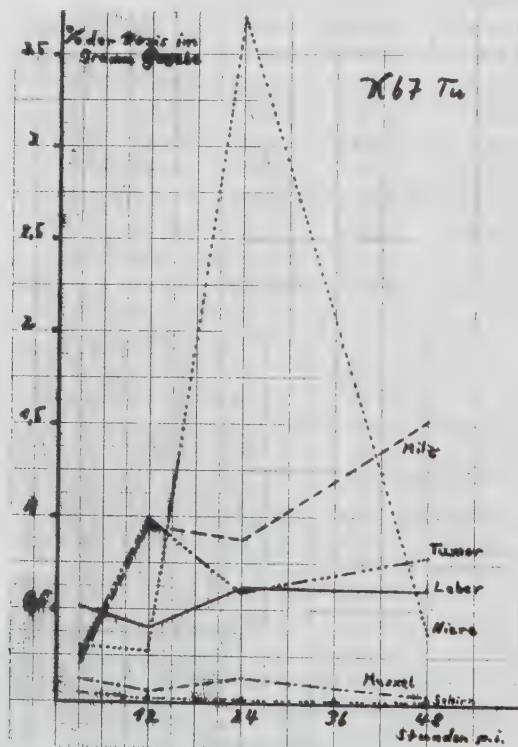


Abb. 20

Beim Vergleich der absoluten PVP-Organanteile bei den Normal- und Tumorratten dieser Serie sieht man, daß der im Tumor gefundene Anteil durch einen im Vergleich zu den Normaltieren niedrigen Anteil in Leber und Milz kompensiert ist. In beiden Gruppen ist die PVP-Konzentration in Muskulatur und Gehirn gering und scheint in der Tumorgruppe etwas niedriger zu liegen. Die Konzentration im Tumor liegt mit Ausnahme des 24-Stunden-Wertes, der offenbar durch die starke Anreicherung in den Nieren beeinflusst worden ist und des 3-Stunden-Wertes, bei dem die Zeit zur Anreicherung nicht ausreichend gewesen sein dürfte, um mehr als 20 % über der Konzentration in der Leber, im Vergleich zur Muskulatur beträgt sie wieder ein Vielfaches. Die Abbildung 21 zeigt den im Tumor gespeicherten Anteil für die verschiedenen PVP-Chargen

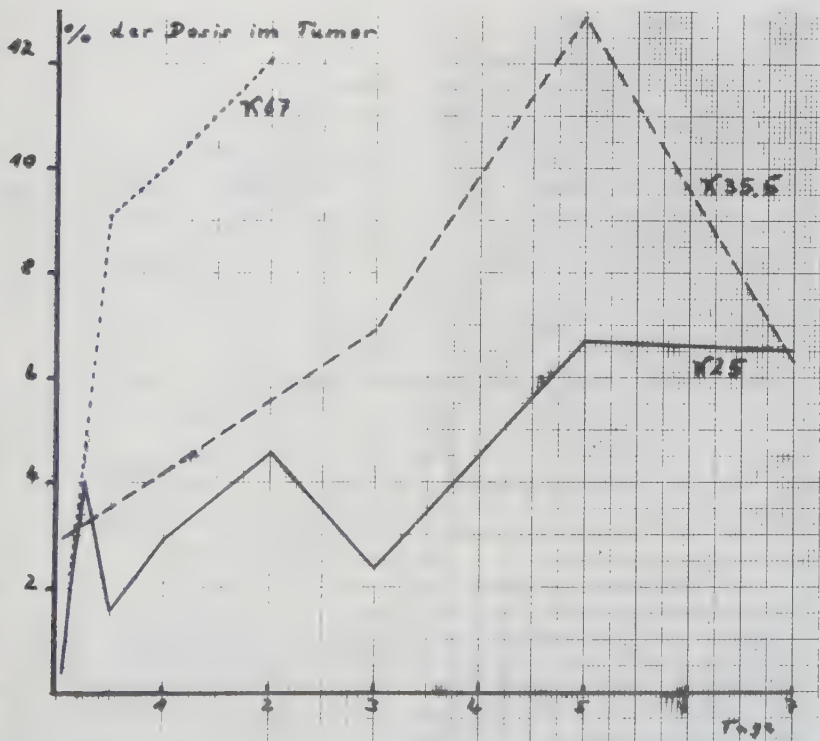


Abb. 21

% der Dosis im Tumor

Bei den Normaltieren wurde die Abnahme der Radioaktivität des Blutes untersucht.

	1 h	3 h	6 h	12 h	1 d	2 d	3 d	5 d	7 d
K 25	3,5	2,89	2,0	1,32	0,83	0,46	0,31	0,15	0,064
K 35,5	3,03	2,7	-	1,74	1,14	0,72	0,52	0,27	0,144
K 67	-	3,84	3,25	2,63	2,19	1,62	1,24	0,72	0,43.

Tab. 17

% der Dosis/ml Blut

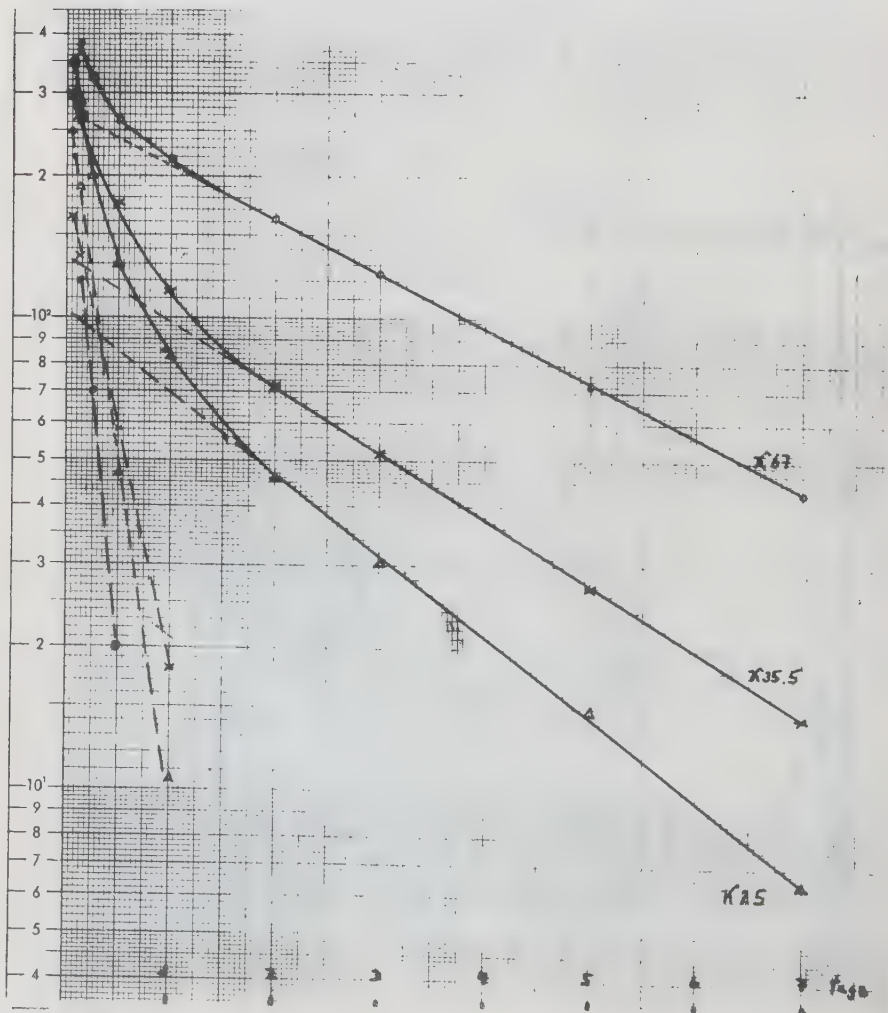


Abb. 22

Die HWZ der beiden Komponenten betragen für die Chargen

	1. Komponente	2. Komponente		
K 25	0,2	1,7	Tage	
K 35,5	0,3	2,1	Tage	
K 67	0,15	2,6	Tage	Tab. 18

IV. Diskussion

Die Eliminationsgeschwindigkeit von Polyvinylpyrrolidon ist abhängig von seinem Molekulargewicht (5,6, 21,23). Je niedriger das MG, um so schneller die Passage durch die Glomerulumkapillaren in den Urin, mit empfindlichen Methoden lassen sich noch nach Monaten PVP-Moleküle mit einem MG bis über 100 000 im Urin nachweisen (6,7). Die Abbildung 3 zeigt, daß die biologische HWZ von J-131-PVP mit steigender Molekülgröße zunimmt; wie schon FRISEN und WEESE (5) und OEFF (11) feststellten, zeigen die zwei Abfallskomponenten an, daß sich durch Abwanderung ins Gewebe ein Gleichgewicht zwischen Gewebe und Blut einstellt. Die größeren Moleküle werden offenbar echt gespeichert, wobei die allmähliche Zunahme der Speicherung ihr kinetisches Korrelat in der langsameren Abstromgeschwindigkeit der 2. Phase hat.

Die von uns festgestellten HWZ lassen sich mit den Ergebnissen von HULME et al. über die PVP-J-131-Retention bei Ratten (23) gut in Übereinstimmung bringen. HEINRICH und Mitarb. hatten bei ihren Untersuchungen am Menschen (20) eine terminale biologische Halbwertszeit von über 39 Tagen gefunden; nach den Beobachtungen von WALLENIUS (8) besteht jedoch bei Ratten eine höhere glomeruläre Permeabilität für Makromoleküle, was auch die konstante Proteinurie bei dieser Spezies erklärt.

Bei der Untersuchung der Organverteilung von J-131-PVP konnten wir wie RAVIN (6), MEIJER (14), TOTHILL (19), TEICHMANN (22) und HULME (23) feststellen, daß die Hauptmenge in der Leber abgelagert wird, bei den Normaltieren fanden wir hier bis zu 8 % der Gesamtdosis. Ebenso wie HULME (23) beobachteten wir mit steigender Molekülgröße eine Zunahme des prozentualen Anteils in der Milz sowie eine steigende relative Gewebekonzentration in diesem Organ, der maximale Quotient Milz:Muskulatur betrug 28,5.

Der relativ hohe Aktivitätsanteil in der Schilddrüse dürfte durch freies Jodid bedingt sein, welches in vivo durch katalytische Dejodierung abgespalten wird, ein Vorgang, auf den COHEN und Mitarb. aufmerksam machten (13). Die Möglichkeit einer Verunreinigung des J-131-PVP durch überschüssiges Radiojodid konnte durch Dialyse und Versuche mit einem Anionenaustauscher ausgeschlossen werden. LEINRICH und Mitarb. weisen darauf hin, daß J-131-PVP schon in vitro etwa 1,8 % J-131 pro Tag abspaltet (20).

Das Verhalten des Blutspiegels von J-131-PVP ist in Abbildung 22 dargestellt. Die zwei verschieden großen, im Kurvenverlauf deutlich von einander zu trennenden Abfallraten des PVP im Blut zeigen, daß ein Teil des PVP ins Gewebe abwandert und daß sich zwischen Gewebe und Blut ein Gleichgewicht einstellt (OEFF) (11). Aus der Abbildung ist ersichtlich, daß die anfängliche Eliminationsgeschwindigkeit bei der hochmolekularen Charge K 67 am größten ist, da die großen Moleküle am raschesten durch Speicherung aus der Blutbahn verschwinden, bei der Charge K 25 dürfte sich die anfänglich schnelle Ausscheidung auf renalem Wege vollziehen (23). Dementsprechend ist der Abfall der 2. Komponente bei K 67 als Folge der erschwerten Nierengängigkeit der größeren Moleküle am langsamsten.

Mit steigendem Molekulargewicht nimmt auch die J-131-PVP-Anreicherung im Transplantationstumor zu, von der Charge K 67 finden sich über 12 % der verabreichten Dosis im Tumor, der Quotient der relativen Gewebekonzentration Tumor : Muskulatur beträgt hier 22,3. Die Anreicherung im Transplantationstumor ist offensichtlich von der Verweildauer der Makromoleküle in der Blutbahn abhängig. Die größeren Moleküle, die nicht so rasch ausgeschieden werden, haben über einen längeren Zeitraum die Möglichkeit, durch die Kapillaren in den Tumor einzudringen, dazu kommt noch, daß ihre Rückstromrate bei sinkendem Blutspiegel infolge ihrer Größe geringer ist. Die Möglichkeit eines Abstromes auf dem Lymphwege ist beim Yoshida-Sarkom nicht gegeben, durch das rasche Wachstum kommt es nicht zur Ausbildung eines Lymphabflußsystems.

Es ist zweifelhaft, ob diese letzte Voraussetzung bei menschlichen Tumoren häufig gegeben ist, da es bei langsamem Wachstum zum Anschluß an das Lymphsystem kommt und somit eine Anreicherung von markierten Makromolekülen nicht möglich wäre.

Die Ergebnisse von PITLYK (16,17) und BECCHINI (18) bei der Lokalisation von Hirntumoren mit PVP-J-131 lassen sich deswegen auch nicht auf andere Organe übertragen, weil sich Hirntumoren mit

fast jedem Radionuklid nachweisen lassen.

Für die Anwendung beim Menschen käme nur eine PVP-Präparation mit einem Molekulargewicht von 25 000 in Frage, PVP mit zu hohem Molekulargewicht ($>40\ 000$) wird im RES dauergespeichert (6). Weiter ist eine genügende Bindungsfestigkeit des J-131 erforderlich, die bei den neueren Markierungsmethoden (9,12) ausreichend scheint. Das Strahlenrisiko muß in zumutbaren Grenzen gehalten werden, HULME, der für eine 1,5 kg schwere Leber eine Strahlenbelastung von $0,0046\text{ rad}/\mu\text{C J-131-PVP}$ unter der Voraussetzung einer Speicherung von 5 % in diesem Organ errechnete, hält die Verabfolgung von $20\ \mu\text{C J-131-PVP}$ für unbedenklich (23).

Wir fanden bei der kleinmolekularen Charge K 25 4-6 % der Gesamtdosis im Tumor bei einer relativen Gewebekonzentration Tumor : Muskulatur von maximal 6,18. Bei szintigrafischen Untersuchungen an Transplantationstumor bei Ratten (unveröffentlicht) sahen wir eine ausreichende Tumoranfärbung auch mit kleinmolekularem J-131-PVP, jedoch bedürfen die bisherigen Resultate weiterer experimenteller Klärung.

Zusammenfassung

Es wurde die Verteilung von PVP verschiedener Molekülgrößen nach Etikettierung mit J-131 bei der Ratte untersucht. Hierbei fand sich mit steigendem Molekulargewicht eine Zunahme der J-131-PVP-Anreicherung in einem Transplantationstumor; der Quotient der relativen Gewebekonzentration Tumor : Muskulatur betrug maximal 22,3. Die Mechanismen der Anreicherung im Transplantationstumor werden diskutiert und die Möglichkeit der Anwendung von J-131-PVP beim Menschen abgegrenzt.

V. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S
=====

1. HECHT, G. und H. WEESE: Periston, ein neuer Blutflüssigkeits-
ersatz.
München. Med. Wschr. 90:11, 1943
2. KLEIDERER, I.C.: Blood substitute technical summary report
(P.B. report No. 67 620). U.S. Dept. of Commerce, 1947
3. SCHOEN, H.: Organveränderungen beim Säugling nach Zufuhr von
Periston.
Klin. Wschr. 27:463, 1949
4. AMMON, R. und W. MÜLLER: Der Einfluß hoher Peristongaben auf
den Kaninchenorganismus unter besonderer Berücksichtigung der
Speicherorgane.
Deut. Med. Wschr. 74: 465, 1949
5. FRESSEN, O. und H. Weese: Das gewebliche Bild nach Infusion
verschiedener Kollidonfraktionen (Periston N, Periston, hoch-
visköses Periston) beim Tier.
Beitr. path. Anat. 112:44, 1952
6. RAVIN, H.A., A.M. SELIGMAN, and J. FINE: Polyvinylpyrrolidone
as a plasma substitute. Studies on its excretion, distribution
and metabolism.
New Engl. J. Med. 247:921, 1952
7. CAMPBELL, H., P.O. KANE, D.F. HUGGLETON, and I.G. OTTEWILL:
Studies of excretion of polyvinylpyrrolidone by normal human
kidney.
J. clin. Path. 7:252, 1954
8. WALLENIUS, G.: Renal clearance of Dextran as a measure of
glomerular permeability. Acta Soc. Med. Uppsalien. Suppl. 4,
1954
9. GORDON jr., R.S.: The preparation of radioactive polyvinyl-
pyrrolidone for medical use.
J. Polymer. Sci. 31:191, 1958
10. GORDON, R.: Exsudative enteropathy: abnormal permeability of
the gastrointestinal tract demonstrable with labelled poly-
vinylpyrrolidone.
Lancet I:325, 1959

11. OERF, K.: Über den Wirkungsmechanismus von kolloidalen Plasmaersatzmitteln.
Anaesthesist 8:45, 1959
12. MEDENWALD, H.: Die Markierung von PVP mit radioaktivem Jod.
Z. Naturforsch. 17 B:113, 1962
13. COHEN, Y., J. WEPierre, C. ENGELMANN u. O. COSTEROUSSE:
5. Internat. Symposium über radioaktive Isotope in Klinik und Forschung, 1962, Bad Gastein/Österreich
14. MEIJER, A.E.F.H.: The enlargement of the liver and spleen in mice of the O 20 (Amsterdam) strain caused by the storage of macromolecular substances - 1. The storage of the macromolecular substances dextran and polyvinylpyrrolidone in the liver and spleen.
Biochem. Pharmacol. 11:1137, 1962
15. TAUXE, W.N., SEDLACK, R.E., PITLYK, P.J., and KERR, F.W.L.: Preliminary report on the localization of brain lesions with J-131 labelled polyvinylpyrrolidone.
Proc. Staff Meetings Mayo Clinic. 37:109, 1962
16. PITLYK, P.J., F.W. KERR, W.N. TAUXE, R.E. SEDLACK, and H.J. SVIEN: Localization of brain tumors with PVP-J-131.
Surg. Forum 13:436, 1962
17. PITLYK, P.J., et al.: Location of brain tumors with PVP-J-131.
Arch. Neurol. 9:437, 1963
18. BECCHINI, M.: First clinical experiences with PVP-J-131-fixation in cerebral neoplasms.
Minerva Nucl. 7:399, 1963
19. TOMMILL, P.: The retention by the body of J-131 polyvinylpyrrolidone and its effect on radiation dose.
J. Nucl. Med. 6:582, 1965
20. HEINRICH, H.C., E.E. GABBE, W.P. NASS und K. BECKER: Untersuchungen zum Stoffwechselverhalten von J-131-Polyvinylpyrrolidon im menschlichen Körper.
Klin. Wschr. 44:488, 1966
21. HULME, B. and J. HARDWICKE: The measurement of renal permeability using labelled macromolecules.
Proc. Roy. Soc. Med. 59:509, 1966

22. TEICHMANN, K.: Inauguraldissertation Berlin 1967
23. HULME, B., P.W. DYKES, I. APPLEYARD, and D.W. ARKELL:
Retention and storage sites of radioactive polyvinyl-
pyrrolidone.
J. Nucl. Med. 9:389, 1968

Hiermit möchte ich Herrn Professor Dr. med. Karl Oeff
meinen herzlichen Dank für die Überlassung des Themas
und die wertvollen Anregungen aussprechen. Mein Dank
gilt ferner Herrn Biologielaborant M.Pleschka für die
Unterstützung bei den Tierversuchen sowie Herrn Chemie-
Ing. S.Junge für die Mithilfe bei der Herstellung der
markierten PVP-Chargen.

Lebenslauf

Am 30. August 1941 wurde ich als Sohn des Arbeiters Bruno Krause und seiner Ehefrau in Rakwitz Kreis Wollstein geboren. Nach der Vertreibung im Jahre 1945 besuchte ich in Essen/Ruhr die Volksschule und das Humboldt-Gymnasium, im März 1961 legte ich die Reifeprüfung ab. Seit dem Wintersemester 1961/62 studierte ich Medizin an der Freien Universität Berlin, am 5. April 1968 legte ich vor dem Prüfungsausschuss in Berlin die ärztliche Prüfung ab.

Meine Medizinalassistentenzeit leistete ich an den chirurgischen Abteilungen der Grunewald-Klinik, des Königswarter-Krankenhauses und des St. Gertrauden-Krankenhauses, der inneren Abteilung der Grunewald-Klinik in Berlin sowie in der Allgemeinpraxis von Herrn Dr. med. L. Sturm in Thedinghausen Bez. Bremen ab. Seit meiner Approbation als Arzt am 2. Januar 1970 bin ich an der chirurgischen Abteilung des St. Gertrauden-Krankenhauses Berlin tätig.

